

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 19 JAN 2004
WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 59 157.1
Anmeldetag: 18. Dezember 2002
Anmelder/Inhaber: Cognis Deutschland GmbH & Co KG,
Düsseldorf/DE
Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von konjugierter Linolsäure
IPC: C 07 C 27/02

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

C 2754

5

Verfahren zur Herstellung von konjugierter Linolsäure

10

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Fettsäuren und betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von angereicherter konjugierter Linolsäure, die bei Temperaturen unterhalb von 10°C nicht zu Produkttrübungen führt.

15

Stand der Technik

Herstellungsmethoden für die Gewinnung mehrfach ungesättigter Linolsäuren mit konjugierten Doppelbindungen, die unter der Bezeichnung "CLA" (conjugated linoleic acid) im Handel sind und vermehrt als Lebensmittelzusatzstoffe eingesetzt werden, sind aus der Literatur vielfach bekannt.

Die reine CLA wird in der Regel durch Verseifung linolsäurehaltiger Öle gewonnen. Nachteil dieser Verfahren ist der hohe Anteil unerwünschter Isomere und die geringe Ausbeute.

So beschreibt die Internationale Anmeldung **WO 96/06605 A1** die Herstellung freier konjugierter Linolsäure ausgehend von Triglyceriden und Linolsäure, die in Ethylenglycol mit Kaliumhydroxid verseift und gleichzeitig isomerisiert werden. Die CLA wird nach erfolgter Neutralisation des Reaktionsgemisches mit Salzsäure anschließend mit einem organischen Lösungsmittel (Hexan) extrahiert und durch Waschen aufgereinigt.

30 In der Europäischen Patentschrift EP 0 839 897 B1 wird ein Verfahren offenbart bei dem Triglyceride mit Linolsäure einer alkalischen Isomerisation mit Kaliumhydroxid in Propylenglycol unterzogen werden. Die weitere Aufarbeitung erfolgt ebenfalls durch Neutralisation mit Salzsäure, Extraktion mit Hexan und Waschen mit 5 Gew. % NaCl-Lösung.

35 Ein ähnliches Verfahren zur Herstellung einer qualitativ hochwertigen CLA wird in der Europäischen Patentanmeldung EP 0 950 410 A1 beschrieben.

Bei der Herstellung der oben genannten konjugierten Linolsäure wurde von Saffloröl (Distelöl) oder Sonnenblumenöl ausgegangen. Ein großer Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass einerseits der Gehalt an konjugierter Linolsäure durch den Linolsäuregehalt der Triglyceride bestimmt wird – es können üblicherweise nur Gehalte von 63-78% erhalten werden - und andererseits eine hohe Menge unerwünschter Abfallstoffe entsteht.

Ein weiterer Nachteil dieser Produkte ist der hohe Gehalt an gesättigten Fettsäuren (vor allem Palmitin- und Stearinsäure), der dazu führt, dass das Produkt bei tieferen Temperaturen (< 10°C) Niederschläge aufweist.

Um diese Nachteile zu beheben wird in der Regel der Gehalt an gesättigten Fettsäuren durch mehrmalige Destillation gesenkt. Dies führt jedoch zu deutlichen Ausbeuteverlusten, was aus wirtschaftlichen und ökologischen Gesichtspunkten unerwünscht ist

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat daher darin bestanden, ein Verfahren zur Herstellung von konjugierter Linolsäure zur Verfügung zu stellen, das sich durch eine hohe Rentabilität auszeichnet und in hoher Ausbeute zu einem Endprodukt großer Reinheit führt. Die hergestellte konjugierte Linolsäure soll sich durch eine gute Lagerstabilität auszeichnen und insbesondere bei tiefen Temperaturen nicht zu Ausfällungen neigen.

20

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von konjugierter Linolsäure, bei dem man

25 (a) Linolsäureniedrigalkylester mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in einem linearen oder verzweigten Alkylrest in Gegenwart von Alkalialkoholaten isomerisiert
 (b) die dann konjugierten Linolsäuren aus dem Ester durch Verseifung freisetzt und
 (c) die freien Linolsäuren einer Kristallisation unterzieht.

30

Überraschenderweise wurde gefunden, dass durch dieses Verfahren konjugierte Linolsäure mit hoher Reinheit und einer verbesserten Lagerungsstabilität bei tiefen Temperaturen in hoher Ausbeute gewonnen werden konnte.

35 Die Herstellung aus Linolsäureniedrigalkylestern bietet die Möglichkeit Produkte mit einem Gehalt von CLA > 78% herzustellen.

Das Einfügen des Kristallisationsschrittes führt zu einem wesentlich wirtschaftlicheren und ökonomischeren Verfahren als herkömmliche Prozessschritte wie eine Destillation, bei der es zu Ausbeuteverlusten in der Größenordnung von 20 bis 30 % kommt.

5 Durch fraktionierte Destillation der Linolsäureniedrigalkylester kann der Gehalt an unerwünschten Nebenprodukten wie Palmitinsäure soweit gesenkt werden, dass der Gehalt an konjugierter Linolsäure 78-80% beträgt. Der Nachteil dieses Verfahrens liegt also zum einen in der Ausbeute der fraktionierten Destillation und zum anderen in unerwünschten Nebenprodukten (niedriger Alkohol, Restgehalte an Estern). Diese Nachteile konnten durch den Einsatz eines Kristallisationsschrittes anstelle der Destillation vermieden werden. Es wurde ein lagerungsstabiles Endprodukt gewonnen, dessen Lagerung bei tiefen Temperaturen – Temperaturen unterhalb von 10°C - nicht zu Ausfällungen führte.

10

Konjugierte Linolsäure (CLA)

15

Unter konjugierter Linolsäure sind erfindungsgemäß vorzugsweise die Hauptisomeren 9cis,11trans Octadecadiensäure und 10trans,12cis sowie jedoch beliebige Isomerenmischungen, wie sie üblicherweise bei der Herstellung konjugierter Linolsäure anfallen. Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Rohstoffe sollen bereits einen hohen Anteil der bevorzugten Isomere enthalten.

Linolsäureniedrigalkylester

25 Als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren dienen Linolsäureniedrigalkylester, die vorzugsweise der Formel (I) folgen,



30 in der R^1CO für den Acylrest einer Linolsäure und R^2 für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht. Insbesondere werden konjugierte Linolsäure-methyl- und/oder -ethylester eingesetzt.

Isomerisierung

Die Isomerisierung der Linolsäureniedrigalkylester wird mit Alkalialkoholaten unter Begleitung mit Inertgas bei Temperaturen im Bereich von 90 bis 150°C, vorzugsweise 100 bis 130 °C und besonders bevorzugt 105 bis 125 °C durchgeführt.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform werden Alkalialkoholate mit 1 bis 10 C-Atomen als Basen während der Isomerisierung verwendet, besonders bevorzugt werden Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-t-butylat eingesetzt.

Verseifung

10

Die Verseifung der isomerisierten Linolsäureniedrigalkylester mit wässrigen Alkalilaugen erfolgt bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 90 °C, vorzugsweise 60 bis 80 °C und besonders bevorzugt 65 bis 75 °C. Sie wird bis zu einem Spaltgrad von 80 bis 100 Gew. %, vorzugsweise größer 98% durchgeführt.

15

Wie erfolgt bei uns die Gewinnung der CLA nach Verseifung vor der Kristallisation ?

Kristallisation

20

Der für die ökonomische Durchführung wesentlichste Schritt im Verfahren ist die Kristallisation. Durch die Kristallisation wird sowohl der Gehalt an Palmitin- als auch an Stearinsäure gesenkt. Letztere ist für die Niederschlagsbildung bei tieferen Temperaturen mitentscheidend. Die Kristallisation kann je nach vorliegender Qualität der konjugierten Linolsäure ein- oder mehrmals durchgeführt werden. Die Kristallisation wird bei Temperaturen < 10°C, bevorzugt < 6°C durchgeführt.

25
30

Beispiel

Herstellung von konjugierter Linolsäure

5

Schritte a und b müssen im Beispiel näher erläutert sein:

In einen beheizbaren Kolben wurden 1190 g Linolsäureethylester aus Safloröl vorgelegt und unter Röhren, Stickstoffbegasung und kontinuierlichem Abdestillieren von Ethanol, wurden 10 bei einer Temperatur von 110°C 60 g Kaliummethanolat (32 Gew.-%) zugefügt. Nach Zugabe von 190 g Wasser wurden bei einer Temperatur von 70°C 1070 g einer 25 Gew.-%ige Kaliumhydroxid-Lösung zur Verseifung in den Kolben gepumpt. (~~Unter Röhren wurden danach wiederum 770 g Wasser zugefügt und bei einer Temperatur von 70 °C 510 g Phosphorsäure (85 Gew.-%) zur Neutralisation zugefügt. Danach erfolgte der Austrag von Waschwasser und die nachfolgende Phasentrennung bei einer Temperatur von 70 bis 90 °C.~~)
 Nach der Verseifung erfolgte die Kristallisation der freien konjugierten Linolsäuren.

15

Kristallisation (Schritt c)

20

Systembeschreibung:

Steuerung: PC mit Programm Wizcon
 Heizung - Kühlung: Julabo-Thermostat FP 50
 Kristallisiergefäß: Kristallisator von DeSmet (Belgien) mit 17,8 Liter Gesamtinhalt
 Rührer: beinahe wandgängiger Ankerührer, gesamte Gefäßhöhe
 Filterpresse: kühlbare Filterpresse, Temperatur wie Badtemp.,
 Kammer: Durchmesser 20 cm, Breite 1,8 cm, Inhalt 565 cm³

Durchführung:

30 Die Fettsäure wird in den Kristallisator eingefüllt und auf 5°C abgekühlt. Etwas genauere Beschreibung des Kristallisationsschrittes nötig, da wesentlicher Schritt des Verfahrens.

Tabelle 1: beschreibt nur die Filtration der Kristalle?

Zeit	Bad-temp.	Produkt-temp.	Bemerkung

0:42	3,0°C	5,3°C	sehr gute Kristalle, Beginn Filtration
0:44	3,0°C	5,3°C	Filtratablauf beginnt
0:59	3,0°C	5,4°C	2 Liter Filtrat, 0,2 bar auf Behälter, 1. Probe entnehmen
1:16	3,0°C	5,5°C	4 Liter Filtrat, 0,4 bar auf Behälter, 2. Probe entnehmen
1:25	3,0°C	5,6°C	Ende der Filtration, kurz mit N ₂ ausblasen, dann nachpressen

Die Ausbeute ergab einen Gehalt von 86 Gew.% bezogen auf XXX

Analytik:

5 Analytische Methode nur knapp

Tabelle 2: Zusammensetzung des

FS-Spektrum	Ausgangs- material	nach Kristalli- sation
Fettsäure C12	<0,1	<0,1
Fettsäure C14	0,1	0,1
Fettsäure C15	<0,1	<0,1
Fettsäure C16	6,6	4,4
Fettsäure C16*	0,1	0,1
Fettsäure C17	<0,1	<0,1
Fettsäure C18	2,5	1,3
Fettsäure C18*	13,5	14,1
Fettsäure C18**	0,9	0,9
Fettsäure C20	0,3	0,2
Fettsäure C20*	0,2	0,2
Fettsäure C22	0,2	0,1
Fettsäure C22*	<0,1	<0,1
Fettsäure C24	0,1	0,1
Fettsäure C24*	0,1	0,1
Fettsäure C18 konjug.	72,6	75,7
Fettsäure C18 konjug. Isomer 1	34,5	36,2
Fettsäure C18 konjug. Isomer 2	35,6	37,2
Fettsäure C18 konjug. Isomer 3	1,5	1,6
Fettsäure C18 konjug. Isomer 4	0,8	0,7
Summe Fettsäure frei	97,3	97,4

10 Das Ausgangsmaterial entspricht der Herstellung der konjugierten Linolsäure ausgehend von Safloröl.

(Was wird hier genau verglichen?: Gleches Ausgangsmaterial für Spalte 2 und 3 – ist der Unterschied nur erfolgter oder nichterfolgter Kristallisationsschritt zur Aufreinigung? Ausbeuteunterschied im Gegensatz zu destillierten CLAs?

Wie erfolgten die Schritte a und b?

Wir müssen die zwei wesentlichen Merkmale des Verfahrens zur Lösung unserer Aufgabe – Ausgangsmaterial Linolsäureniedrigalkylester und Kristallisationsschritt - ausführlicher im Beispiel darstellen.

5 Trübungsverhalten bei 8°C

Beide Produkte (Ausgangsmaterial ohne Kristallisation und kristallisiertes Material) wurden bei 8°C gelagert. Nur das kristallisierte Produkt blieb selbst nach mehrwöchiger Lagerung ohne Trübungserscheinungen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von konjugierter Linolsäure, bei dem man
 - 5 (a) Linolsäureniedrigalkylester mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in einem linearen oder verzweigten Alkylrest in Gegenwart von Alkalialkoholaten isomerisiert
 - (b) die dann konjugierten Linolsäuren aus dem Ester durch Verseifung freisetzt und
 - (c) die freien Linolsäuren einer Kristallisation unterzieht.
- 10
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kristallisation (c) bei Temperaturen unterhalb von 10°C durchführt.
- 15 3. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man den Kristallisationsschritt (c) einmal oder mehrfach durchführt.

Zusammenfassung

Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur Herstellung von konjugierter Linolsäure, bei dem man

5

- (a) Linolsäureniedrigalkylester mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in einem linearen oder verzweigten Alkylrest in Gegenwart von Alkalialkoholaten isomerisiert
- (b) die dann konjugierten Linolsäuren aus dem Ester durch Verseifung freisetzt und
- (c) die freien Linolsäuren einer Kristallisation unterzieht.

10

Dieses Verfahren stellt durch den Kristallisationsschritt eine wirtschaftliche, ökonomische Möglichkeit zur Herstellung von konjugierter Linolsäure mit hoher Reinheit und hoher Lagerungsstabilität insbesondere bei tiefen Temperaturen dar.